

⑩ 日本国特許庁(J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-303931

⑬ Int. Cl.<sup>1</sup>

A 61 K 37/43  
37/36

識別記号

A D D  
A E F

庁内整理番号

8615-4C  
8615-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)12月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤

⑯ 特 願 昭62-141896

⑰ 出 願 昭62(1987)6月5日

⑱ 発 明 者 長 田 明 彦 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
⑲ 発 明 者 関 等 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内  
⑳ 発 明 者 藤 岡 敬 治 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内  
㉑ 発 明 者 高 田 義 博 大阪府茨木市蔵垣内1丁目3番45号 住友製薬株式会社内  
㉒ 出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地  
㉓ 代 理 人 弁理士 高 島 一

#### 明 細 書

##### 1. 発明の名称

経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤

##### 2. 特許請求の範囲

(Ⅰ) 水溶液とした場合に浸透圧比が1以下であることを特徴とする経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤。

(Ⅱ) 水溶液製剤である特許請求の範囲第(Ⅰ)項記載の経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤。

(Ⅲ) 粉末製剤であり、用時溶解液に溶解して使用する製剤である特許請求の範囲第(Ⅰ)項記載の経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤。

##### 3. 発明の詳細な説明

###### (産業上の利用分野)

本発明は成長ホルモン放出活性物質を含有する経鼻投与用製剤に関する。

###### (従来の技術およびその問題点)

G R F (Growth Hormone Releasing Factor) に代表される成長ホルモン放出活性物質は、生体内で成長ホルモン (G H : Growth Hormone) 放出活

性を示すペプチドであり、臨床医学 (人類医学、獣医学および畜産学) において診断または治療の目的で一時的または長期的な投与が試みられている。

G R F にはアミノ酸数 44、40、37 または 29 からなる数種類のペプチドそれぞれについて活性が認められている。

G R F 等の成長ホルモン放出活性物質は一般の生理活性ペプチドと同様、消化管内では酵素によって分解され失活するので経口投与ができず、また吸収性も低いことから、従来主として注射剤として投与が行われている。しかしながら、注射剤による投与は苦痛を伴い、不便であるため、より簡便な投与法の開発が望まれている。

最近になって G R F が経鼻投与によって吸収されることが見出され、種々の検討が行われている。しかし、経鼻投与の場合吸収率が高くないために、大量の G R F を用いなければ、血液中の G H の上昇が得られないという問題があり、実用化には至っていない。一方、ペプチドなどの強吸収性薬

物は吸収促進剤として、たとえば界面活性剤を含むことが通常行われている。しかしながら、これらの吸収促進剤は少なからず局所毒性や生体膜に対する刺激作用を有している。したがって、たとえば小児患者の治療にGRFを用いる場合などは、長期間にわたって投与を繰り返す必要があることから、これらの作用に起因する有害反応が懸念され、そのまま実用に供することは困難であると考えられているのが実情である。

#### (問題点を解決するための手段)

本発明者らはこのような観点からGRF等の吸収を促進させ、かつ安全に頻回投与ができるように、実用的な経鼻投与用製剤について鋭意研究を重ねてきたところ、全く意外なことに成長ホルモン放出活性物質を浸透圧比が1以下の溶液の状態を経鼻投与した場合、成長ホルモン放出活性物質が速やかに、効率よく鼻粘膜から血流中に吸収されることを見出した。この現象はGRFの経鼻投与直後に血漿成長ホルモンの濃度が顕著に増大する事実によって確認された。

アミノ酸数29からなるペプチド(GRF1-29)が例示される。GRF誘導体は前記天然または合成GRFを構成するアミノ酸の一部を他のアミノ酸で置換したもの、GRFを構成するアミノ酸の一部を削除したもの、GRFを他のアミノ酸またはペプチド等で修飾したもの等をいう。

経鼻投与とは鼻腔粘膜から薬物を吸収せしめようとする投与形態であり、具体的には主として水溶液を鼻腔粘膜に噴霧あるいは滴下することによって行われる。したがって、本発明の製剤形態は鼻腔内にスプレーあるいは滴下できるように液剤であることが便宜的であるが、特に成長ホルモン放出活性物質の保存安定性の面から凍結乾燥粉末とし、用時溶解液に溶解して使用する製剤としてもよい。すなわち、最終的に投与時に水溶液となり得る製剤であれば、いずれを選択してもよく、上記例示によって限定されるものではない。

本発明の最終的投与形態の製剤に使用される溶媒は、水性溶媒であり、たとえば蒸留水(特に、注射用蒸留水、緩衝液(リン酸緩衝液、グリシン

ところで、アミノ酸数27のペプチドであるセクレチンの経鼻投与に関しては、投与水溶液の浸透圧比が1から5であるときに吸収性が高いことが示されている(特開昭60-123426)ことから、同程度のアミノ酸数であるGRF等が浸透圧比が1以下の溶液の状態を経鼻的に速やかに、かつ効率よく吸収されることは全く予想外のことである。

本発明は上記の新知見に基づいて完成されたものであり、水溶液とした場合に浸透圧比が1以下であることを特徴とする経鼻投与用成長ホルモン放出活性物質製剤に関する。

本発明において、成長ホルモン放出活性物質はGH放出活性を示すペプチドであれば特に制限はなく、たとえばGRFおよびその誘導体が例示される。GRFは天然由来および合成由来のいずれでもよく、具体的にはアミノ酸数44からなるペプチド(GRF1-44)、アミノ酸数40からなるペプチド(GRF1-40)、アミノ酸数37からなるペプチド(GRF1-37)、

緩衝液、酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液、クエン酸-リン酸緩衝液等)が例示される。

本発明製剤の浸透圧比は1以下であることが必須の条件であり、より好ましくは0.5以下であり、さらに好ましくは0.3~0.1である。後記実験例によって示されるように浸透圧比を1以下とすることによってGRFに代表される成長ホルモン放出活性物質の経鼻吸収は促進されGHの放出量が増大する。

本発明における浸透圧比は生理的浸透圧に対する相対比で表されるものである。すなわち、0.9%塩化ナトリウムの水溶液の浸透圧比を1として塩化ナトリウムの濃度換算によって定めた浸透圧比を意味する。たとえば、0.45%塩化ナトリウムの水溶液に対応する溶液の浸透圧比は0.5である。

成長ホルモン放出活性物質の製剤中含量は水溶液中において通常0.001~10w/v%、特に0.01~10w/v%であることが好ましいが、本発明は成長ホルモン放出活性物質の含量によ

て特に限定されるものではない。

本発明の製剤のpHは投与時の水溶液において、通常2以上であるが、安定性の面からは2~7が好ましい。

本発明の製剤には、さらに薬学上許容される緩衝剤、安定化剤、保存剤、溶解補助剤、pH調整剤、浸透圧調整剤などを必要に応じて加えることができる。

本発明の製剤は公知の手段、またはそれに準ずる手段によって製造される。たとえば、任意の順序で所要成分を混合、溶解し、所定の浸透圧比とすることによって製造される。最も簡単には成長ホルモン放出活性物質を蒸留水に溶解することによって製造される。

さらには、上記で得られた水溶液を凍結乾燥することなどにより用時溶解型の粉末製剤とすることも可能である。

本発明の製剤の投与量は症状、体重、年齢等に応じて適宜選択すればよく、たとえば小児症の治療に対しては、GRFとして、通常100 $\mu$ g~50

pH4の酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液10 $\mu$ lにGRF(1-44)5 $\mu$ gを溶解し、浸透圧比0.4の水溶液を得た。この1 $\mu$ lを2 $\mu$ l用バイアルに分注して凍結乾燥し、注射用蒸留水1 $\mu$ lを充填したアンプルを添付することで用時溶解型の経鼻投与用GRF製剤を得た。

#### 実施例3

10 $\mu$ gのGRF(1-29)を生理的等張溶液のクエン酸-リン酸緩衝液(pH3.5)100 $\mu$ lに溶解し経鼻投与用水溶液とした。浸透圧比1の製剤である。

#### 実施例4

20 $\mu$ gのGRF(1-29)を0.27%の塩化ナトリウム水溶液10 $\mu$ lに溶解し、浸透圧比0.3の経鼻投与用GRF製剤を得た。

#### 実験例1

GRF(1-29)をpH5のリン酸緩衝液に溶解し、さらに塩化ナトリウムを適量溶解することで、浸透圧比の異なる経鼻投与用GRF製剤A、B、C、D、Eを調製した。なお、いずれもGR

程度を1日1~6回経鼻投与すればよい。

#### (作用・効果)

本発明の製剤においては、浸透圧比を1以下とすることによって成長ホルモン放出活性物質の鼻粘膜よりの血中への吸収が顕著に改善される。しかも本製剤は局所毒性および刺激性が少なく、かつ経鼻投与されるので活性成分が消化管の酵素で分解されることがない。

従って、本発明の製剤は少ない投与量で実質的に有害反応を伴わずに有効に成長ホルモン放出活性を発揮するという効果を有し、また投与操作が簡便であるという効果を有するものである。

#### (実施例・実験例)

以下に実施例および実験例を示すが、本発明がこれらに限定されるものではない。

#### 実施例1

GRF(1-44)30 $\mu$ gをグリシン緩衝液(pH3)5 $\mu$ lに溶解し、浸透圧比0.1の経鼻投与用GRF製剤を得た。

#### 実施例2

F(1-29)の濃度は1 $\mu$ g/ $\mu$ lである。ウィスター系雄性ラット(体重200~240g)をペントバルビタール腹腔内注射により麻酔した。製剤A~Eを0.1 $\mu$ l/kgの容量で鼻腔内にマイクロピペットで投与した。その後あらかじめ頸静脈に挿入したカニューレから経時的に採血を行い、血漿中のラット成長ホルモン(rGH)の濃度をRIA法により定量した。

結果を表1に示す。なお、各値はラット4~5匹の平均値で示した。

(以下余白)

表1 GRFのラット経鼻投与における浸透圧の影響

投与量 100  $\mu$ g/kg

製 剤	浸透 圧比	血漿中のrGHの変化(ng/ml)					
		0	5	10	15	20	30分
A	0.1	5.8	85.3	176	116	78.4	16.4
B	0.5	7.7	44.3	120	113	79.7	35.3
C	1.0	2.0	50.6	81.1	82.3	67.7	18.0
D	1.5	3.2	4.4	48.6	69.8	45.4	15.7
E	2.0	5.6	12.4	30.1	48.5	36.8	18.2

特許出願人 住友製薬株式会社

代理人 弁理士 高 島

